

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. April 2001 (26.04.2001)

PCT

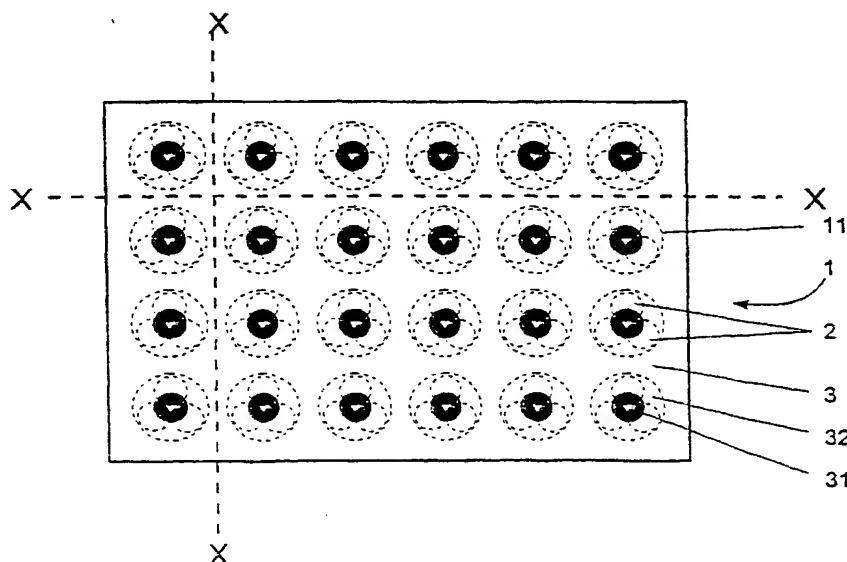
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/28681 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: B01L 3/00, (72) Erfinder; und
B01J 19/00 (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SCHMIDT, Kristina
[DE/DE]; Herrenwiesenstrasse 3/1, 69126 Heidelberg
(DE). VETTER, Dirk [DE/DE]; Lutherstrasse 1, 69120
Heidelberg (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10121
- (22) Internationales Anmeldedatum:
13. Oktober 2000 (13.10.2000) (74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Siebertstrasse 4,
81675 München (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 50 691.4 15. Oktober 1999 (15.10.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): GRAFFINITY PHARMACEUTICAL DE-
SIGN GMBH [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 515,
69120 Heidelberg (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,
BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, CZ (Gebrauchsmuster),
DE, DK, DK (Gebrauchsmuster), DM, DZ, EE, EE (Ge-
brauchsmuster), ES, FI, FI (Gebrauchsmuster), GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUPPORT PLATE FOR RECEIVING OF SAMPLE PARTICLES IN AN ORDERLY MANNER

(54) Bezeichnung: TRÄGERPLATTE FÜR EINE GEORDNETE AUFNAHME VON PROBENPARTIKELN



(57) Abstract: The invention relates to a support plate for receiving sample particles in an orderly manner. The inventive support plate (1) has cavities (11) which have a shape and size that allow a defined and predefinable number of sample particles (2) to be received. Each cavity is associated with a projection (32) which is provided with an opening (31) and the opening (31) has a diameter which substantially corresponds to the diameter of the particles (2). The geometries of said cavities are preferably formed in such a way that said cavities can receive a maximum number of particles (2) when particulate material is poured and rubbed in. The particles (2) are held in the cavities (11) by the projection (32) and/or by the configuration of the cavity floor, cavity walls and/or the position of the particles (2) in said cavities (11).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/28681 A1



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Der Erfindung betrifft eine Trägerplatte für eine geordnete Aufnahme von Probenpartikeln. Die erfindungsgemässe Trägerplatte (1) weist Kavitäten (11) auf, die in ihrer Form und Grösse derart ausgebildet sind, dass sie eine definiert vorgebbare Anzahl von Probenpartikeln (2) aufzunehmen gestatten, wobei jeder Kavität ein mit einer Öffnung (31) versehener Überhang (32) zugeordnet ist und der Öffnung (31) ein Durchmesser gegeben ist, der im wesentlichen dem Durchmesser der Partikel (2) entspricht. Die Kavitätengeometrien sind vorzugsweise weiterhin derart ausgebildet, dass diese durch Einreiben eines aufgeschütteten Partikelguts eine maximal mögliche Anzahl von Partikeln (2) aufnehmen, wobei die Partikel (2) durch den Überhang (32) und/oder die Ausbildung des Kavitätenbodens, der Kavitätenwandung und/oder die Positionierung der Partikel (2) zueinander in den Kavitäten (11) gehalten sind.

Trägerplatte für eine geordnete Aufnahme von Probenpartikeln

Die Erfindung betrifft eine Trägerplatte für eine geordnete Aufnahme von Partikeln, wie Probenpartikeln, die insbesondere im automatisierten Laborbetrieb im Bereich der kombinatorischen Chemie von Bedeutung ist.

Es sind bereits seit Jahrzehnten Reaktionsgefäße bekannt, bei denen Probenpartikel in Form von Perlen für die Separation und Synthese im labortechnischen Bereich eingesetzt werden. Meistens handelt es sich dabei um Glas- oder Polymerkügelchen, die Durchmesser von 0,01 mm bis 1 mm, typischerweise etwa 0,1 mm, besitzen und trocken oder vorgequollen als loses Schüttgut in ein Reaktionsgefäß gefüllt und dann mit Flüssigkeit in Kontakt gebracht bzw. umspült werden, wobei zwischen der Festphasenoberfläche der Partikel und der sie umgebenden Flüssigkeit ein Adsorptions- oder Reaktionsprozeß abläuft (vgl. z.B. US-A-5 437 979). Verfahren der Säulenchromatographie (z.B. Gelfiltration), Säulenextraktion, Immundiagnostik, Biomolekülreinigung (z.B. DNA-Reinigung), sowie der homogenen und heterogenen Synthese (z.B. von Oligonukleotiden, Peptiden oder kombinatorischen Substanzbibliotheken) nutzen diese Technik aus.

Neben der Automatisierung und Miniaturisierung von Labortechniken ist deren Parallelisierung von großem Interesse, um einen höheren Probendurchsatz zu erzielen und damit langwierige Verfahren zu beschleunigen. Zu diesem Zweck werden Proben oft in einem Raster angeordnet, so daß die Identität (z.B. Herkunft, Beschaffenheit, etc.) der Probe mit einer Flächenkoordinate verknüpft werden kann. Diese Koordinaten sind besonders für automatisierte Systeme zur Probenbearbeitung leicht zu erfassen. Für flüssige Proben sind daher sogenannte Mikrotiterplatten entwickelt worden, die Kavitäten in rechtwinkligen Anordnungen von beispielsweise 8 x 12 (96 Proben), 16 x 24 (384 Proben) oder 32 x 48 (1536 Proben) tragen. Die Abmessungen der Kavitäten dieser Probenträger richten sich dabei nach den mit handelsüblichen Geräten, wie z.B. Pipetten, verläßlich dosierbaren Volumina und unterliegen mit dem Fortschreiten der Dosiertechnologie einer kontinuierlichen Miniaturisierung.

Üblicherweise werden die genannten Probenpartikel in mit Filterböden versehenen Probenbehältern zur Reaktion gebracht. Dabei sind die Seitenwandungen bzw. Seitenwände der Probenbehälter für die zum Einsatz gelangenden Flüssigkeiten undurchlässig, und die Partikel werden auf dem Filter gehalten. Flüssigkeiten werden von oben eingetragen und nach erfolgter Umsetzung durch den Filterboden gepreßt, abgesaugt oder ablaufen gelassen. Dies macht einen Flüssigkeitstransferschritt erforderlich, da die Flüssigkeiten müssen aus den Kavitäten entfernt und in die Partikelbehälter eingefüllt werden müssen. Hierfür werden herkömmlicherweise manuelle Pipetten oder Pipettierautomaten eingesetzt.

Der Transfer der Flüssigkeiten aus den Kavitäten der Mikrotiterplatten in die Behälter für die Probenpartikel bereitet oft Schwierigkeiten. Dies zeigt sich besonders bei Probenträgern, die stark miniaturisiert sind. Das Pipettieren in Einzelschritten ist bei Rasteranordnungen von beispielsweise über 100 Proben aufgrund des hohen Zeitbedarfs meist nicht mehr praktikabel. Statt dessen finden Pipettierautomaten Anwendung, die mehrfach parallel aspirieren und dispensieren können. Solche Automaten besitzen beispielsweise 96 gleichzeitig arbeitende pipettenartige Kolbenhubvorrichtungen. Nachteilig ist jedoch, daß die Geometrie und das Rastermaß der Pipettiervorrichtung oft nicht dem der Probenvorlage bzw. Probenaufnahme entspricht. Dies gilt besonders für neuartige, besonders dicht gepackte Rasterformate. Dieses Problem kann zwar unter Umständen in dem Fall, gemäß dem die Abmessungen der Raster der Pipettiervorrichtung und der Probenträger ganzzahlige Vielfache darstellen, umgangen werden, indem der Pipettierroboter seriell mehrfache Befüllvorgänge abarbeitet. Beispielsweise können sechzehn herkömmliche Mikrotiterplatten mit 96 flüssigen Proben in sechzehn Transferschritten auf eine miniaturisierte Titerplatte mit 1536 Kavitäten umgruppiert werden. Hierbei ist jedoch wiederum ein Zeitverlust hinzunehmen, der sich bei reaktionskinetisch sensiblen Umsetzungen ungünstig auswirkt.

Neben den vorstehend beschriebenen technischen Lösungen sind weitere Mikrotiterplatten bzw. Vorrichtungen, die in Mikrotiterplatten eingebracht werden sollen, bekannt. So ist beispielsweise in der EP-A-0 296 415 eine Titerplatte beschrieben, die mit Einsätzen aus biochemisch kompatiblen, mikroporösen

Oberflächen versehen ist, an die sich biologisches Material anbinden kann. Diese Titerplatte ist so ausgestaltet, daß sie in ein Spektrometer einbringbar ist.

In der US-A-5 417 923 ist eine Anordnung zur Aufnahme mehrerer Proben offenbart, die aus einer Test- und einer Sammelplatte besteht. Die Testplatte weist Kammern auf, die mit chromatografischem Material zwischen zwei Fritten gefüllt sind.

In der WO-A-96/39250 ist eine Filtrationsvorrichtung beschrieben, die mit Öffnungen versehene Seitenwände aufweist, denen Membranfilter vorgeordnet sind, wobei der Bodenbereich der dortigen Aufnahmen ausdrücklich von Filterkörpern freigehalten wird, um ein Verlangsamen der Filtration durch eine Barriere auf der Membran zu vermeiden.

Die WO-A-93/00420 offenbart eine Vorrichtung zur Behandlung von Gewebekulturen, die u.a. eine Filterplatte enthält, in die Gefäße einbringbar sind, die einen geschlossenen Wandungsbereich und einen mit einem Filter versehenen Boden aufweisen. Weiterhin sind dort Mittel vorgesehen, die eine Positionierung der Bodenbereiche der Gefäße in bezug auf die Titerplatte zwecks Minimierung von Kapillarkräften bewirken.

Die DE-U-91 00 320 beschreibt eine Mikrotestplatte mit mehreren Aufnahmekammern, in die auf einer Pinplatte angeordnete Pins einbringbar sind. Die Pins sind dabei mit Antigenen bzw. Allergenen oder dergleichen beladen und ihre Anordnung auf der Pinplatte korrespondiert mit der Anordnung der Aufnahmekammern der Mikrotestplatte.

Eine weitere Titerplatte ist in der DE-A-33 36 738 beschrieben. Sie weist separat austauschbare Einsätze auf, die der Aufnahme von Zapfen dienen, die vergleichbar zu der DE-U-91 00 320 auf einer weiteren Platte angeordnet sind, wodurch sich ebenfalls eine allseits geschlossene Anordnung ergibt.

Schließlich ist der WO-A-94/28111 eine Vorrichtung für Gewebekulturen zu entnehmen, die mehrere Einsätze mit ebenfalls seitlich geschlossenen Wänden und einem porösen Boden aufweist. Diese Lösung ist vergleichbar mit der zuvor zitierten WO-A-93/00420.

Ferner offenbart die DE-A-199 20 156 eine Trägerplatte für die geordnete Aufnahme einer Vielzahl von Probenpartikeln. Diese Druckschrift wurde nach dem Anmeldetag bzw. Prioritätstag der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht. Bei dieser Trägerplatte sind die Kavitäten derart ausgebildet, daß sie jeweils nur
5 die Aufnahme eines Mikropartikels ermöglichen.

Die nach dem Stand der Technik üblichen Polypropylengefäße mit siebartigen Außenwänden zur Aufnahme und Halterung von Partikeln sind üblicherweise mit einem Deckel verschlossen. Diese Gefäße sind so dimensioniert, daß sie z.B. in herkömmliche 96er Mikrotiterplatten eingesetzt werden können. Die
10 Trägerobjekte bieten die Möglichkeit, Streifen oder Felder mit einsortierten Partikeln bereitzustellen, die in Ihren Abmaßen auf 96er Mikrotiterplatten angepaßt sind. Ein Nachteil solcher Anordnungen besteht unter anderem darin, daß es zum einen nicht möglich ist, eine definierte Anzahl von Probenpartikeln (hier: Harzpartikel) pro Gefäß zu gewährleisten, und zum anderen eine
15 Miniaturisierung solcher Trägerobjekte beispielsweise für 1536er Mikrotiterplatten in dieser Art zu realisieren.

Bei den bekannten Trägerplatten, deren Kavitäten einen oder mehrere Probenträger aufnehmen können, die jedoch nach oben geöffnet sind, ist es nachteilig, daß beim Befüllen der Kavität mit Flüssigkeit die Partikel mit
20 herausgespült werden. Daher ist bei Verwendung solcher Trägerplatten immer eine zusätzliche Abdeckung nach oben erforderlich, die den Flüssigkeitsaustausch zwischen Kavität und Umgebung erlaubt und die Partikel in der Kavität zurückhält. Zum Einsatz kommen hierbei poröse Materialien oder es wird über der Kavität ein Spalt erzeugt, der einen Flüssigkeitsdurchtritt
25 erlaubt, ein Herausspülen der Partikel jedoch verhindert. Die erwähnten Abdeckungen behindern durch ihre Filterwirkung jedoch den Flüssigkeitsaustausch zwischen Kavität und Umgebung. Ein gegebenenfalls mehrfaches und schnelles Befüllen der Kavitäten, wie dies bei Waschvorgängen wünschenswert ist, kann somit nicht erfolgen. Diese
30 Trägerplatten können nicht ohne Abdeckung in Flüssigkeiten getaucht werden, wenn sich in den Kavitäten einsortierte Perlen befinden, was deren Handhabbarkeit drastisch einschränkt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine verbesserte Trägerplatte bereitzustellen, die insbesondere eine geordnete Aufnahme von Probenpartikeln und eine Anordnung von Partikeln in einem regelmäßigen positionsadressierbaren Raster erlaubt. Diese Aufgabe wird mit den Merkmalen der Patentansprüche gelöst.

Die Erfindung geht dabei von dem Grundgedanken aus, die bekannten Trägerplatten dahingehend zu verbessern, daß in einem vorgesehenen Raster Kavitäten ausgebildet sind, die eine bevorzugt vorgebbare Anzahl von Partikeln aufzunehmen gestatten und die diese Partikel ohne zusätzliche, die Kavitäten verschließende Abdeckungen zumindest in Teilprozeßschritten (z.B. während einer Flüssigkeits- oder Gasführung über die Trägerplatte, dem Befüllen der Kavitäten mit Flüssigkeit oder Gas, dem Aufnehmen, Transport und Ablegen der Trägerplatte) am Verlassen der Kavitäten hindern.

Bevorzugter Ausführungsformen der Erfindung werden nachstehend unter Bezugnahme auf die Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 einen stark vergrößerten Ausschnitt einer Trägerplatte in Draufsicht; und

Fig. 2 – 11 verschiedene Ausführungsformen von Kavitäten und vorgesehener Abdeckungen.

Eine erfindungsgemäße Trägerplatte ist im wesentlichen aus einem Träger 1 aufgebaut, der üblicherweise wenigstens sechshundneunzig in einem regelmäßigen, kartesischen Raster eingebrachte Kavitäten 11 aufweist. Der Träger 1 hat beispielsweise ein Außenmaß von etwa 250 mm x 250 mm, wobei der Durchmesser von in die Kavitäten 11 zu verbringenden Partikeln 2 beispielsweise etwa 100 µm betragen könnte. Auf diese Weise können bis zu 400.000 Kavitäten 11 in dem Träger 1 vorgesehen sein. Ein Ausschnitt aus einer derartigen Trägerplatte ist in Figur 1 in Draufsicht dargestellt. Dabei liegt der eigentliche Träger 1 im Zeichnungshintergrund. Die in Fig. 1 gestrichelt dargestellten Kavitäten 11 sind bezüglich ihrer Form und Größe so ausgebildet, daß sie wenigstens zwei Probenpartikel 2 aufnehmen können, wobei in der in

Fig. 1 dargestellten Ausführungsform drei aufgenommene Partikel 2 dargestellt sind.

Bevorzugt gelangen im Rahmen der Erfindung elastisch verformbare und/oder bei Einwirkung der für Wasch- oder Syntheseprozesse zum Einsatz gelangenden Flüssigkeiten quellbare Probenpartikel zum Einsatz. Es ist verständlich, daß je nach Ausbildung der Kavität 11 eine definiert vorgebbare Anzahl von Partikeln 2, vornehmlich im wesentlichen identischen Durchmessers, in jede Kavität 11 verbringbar sind.

Jeder der Kavitäten 11 ist eine Abdeckung 3 zugeordnet, die eine Öffnung 31 aufweist, die so bemessen ist, daß sie im wesentlichen den Durchmessern der Probenpartikel 2 entspricht. Dadurch kann beim Befüllen jeweils nur ein Partikel 2 in eine entsprechende Kavität 11 eingebracht werden. Die einzelnen Kavitätenausnehmungen sind ferner derart ausgebildet, daß beim Erreichen der maximal möglichen Partikelaufnahmekapazität alle Partikel 2 durch einen Überhang 32, die Ausbildung eines entsprechend geformten Kavitätenbodens 113 bzw. einer entsprechend geformten Kavitätenwandung 112 und/oder die Positionierung der Partikel 2 zueinander, in den Kavitäten 11 gehalten sind, wie es in den Figuren 2 bis 11 angedeutet ist.

Die beschriebenen Voraussetzungen sind in Fig. 1 schematisch dargestellt, wobei dort die Abdeckung 3 den Träger 1 im wesentlichen ganzflächig überspannt und zentrisch über jeder Kavität 11 eine Öffnung 31 und ein diese umfassender und den Randbereich der Kavität 11 abdeckender Überhang 32 vorgesehen sind. Durch die Öffnung 31 sind die in Fig. 1 schwarz dargestellten Partikelteile erkenntlich, wohingegen die von der Abdeckung 3 verdeckten Partikelteile gestrichelt gezeichnet sind.

Für die Form der Öffnungen 31 sind prinzipiell keine Beschränkungen erforderlich, solange sichergestellt ist, daß jeweils nur ein Partikel 2 eingebracht werden kann und bevorzugt bei Ausschöpfung der Kapazität keine Partikel 2 austreten können. Runde oder quadratische Ausnehmungen sind jedoch bevorzugt. Die Größe und Form der Kavitäten 11 sowie der Durchmesser und die Form der Partikel 2 legen die Anzahl der pro Kavität 11 einbringbaren

Partikel 2 fest. Die Kavitäten 11 können ebenfalls jegliche Form annehmen, wobei - je nach Herstellungstechnologie - runde oder quadratische Querschnitte in Draufsicht bevorzugt sind. Entsprechend bevorzugter Ausführungsformen sind Kavitätsprofile im Querschnitt mit Wandneigungswinkeln zwischen 30° und 90° vorgesehen. Die Öffnung 31 in der Abdeckung 3 erlaubt, daß die Probenpartikel 2 einzeln in die Kavität 11 einsortierbar sind, was durch Überschüttung der gesamten Trägerplatte mit einer Vielzahl von Partikeln und deren Einstreichen mittels eines rakelartigen Streifwerkzeugs erreichbar ist. Jeder einsortierte Partikel wird beim Eintragen vom nachfolgenden Partikel seitlich unter den Überhang 32 geschoben. Wenn die maximale Anzahl der einsortierbaren Partikel 2 erreicht ist, sind diese so angeordnet, daß sie die Kavität ohne Entfernen des Überhangs 32 nicht mehr verlassen können. Um ein irreversibles Festhalten der Partikel 2 in den Kavitäten 11 zu garantieren, muß somit wenigstens ein Partikel 2 pro Kavität 11 einsortiert sein, wobei in diesem Fall für die Probenpartikel 2 solche aus einem elastischen und/oder quellbaren Material eingesetzt sind, so daß sich diese, wie im Beispiel gemäß Fig. 11 gezeigt, gegen die durch die Folienlage 312 gebildete Kavitätenwandung klemmen.

Im Fall der Ausbildung der Kavitätengeometrie derart, daß mehrere Probenpartikel 2 aufgenommen werden können, ist die vorstehend unter Bezugnahme auf Fig. 11 genannte Voraussetzung keine notwendige Bedingung, so daß z.B. auch nicht-elastisch verformbare Metall-Beads zur Anwendung gelangen könnten.

Im Beispiel nach Fig. 1 finden genau drei kugelförmige Partikel 2 mit einem Durchmesser von etwa 100 µm bei einer Ausgestaltung der Kavität 11 mit kreisrundem Querschnitt und mit einer Tiefe von etwa 100 µm bei einem Durchmesser etwa 215 µm Platz.

Partikel 2 mit einem Durchmesser unter 1 mm besitzen im allgemeinen ein ungünstiges Verhältnis von Volumen zu Oberfläche, was zu einem Aneinanderhaften mehrerer Partikel untereinander führt, wodurch ein Dosieren oder Verteilen dieser durch Vorrichtungen nach bekanntem Stand der Technik

erschwert wird. Diese Nachteile werden ebenfalls von der erfindungsgemäßen Trägerplatte gelöst. Daher ist ein Durchmesser der einzusortierenden Partikel in einem Bereich von 0,01 mm bis 1 mm im Rahmen der Erfindung besonders bevorzugt.

- 5 Handelt es sich bei den Probenpartikeln um Perlen eines Syntheseharzes, lassen sich die in den Kavitäten 11 gehaltenen Partikel 2 während einer Synthese mit Flüssigkeiten benetzen und umspülen. Dabei gelangen die Flüssigkeiten durch die Öffnung 31 der Abdeckung 3 unter den Überhang 32 an die Probenpartikel 2. Der Flüssigkeitsaustausch innerhalb der porösen Partikel
10 2 erfolgt durch Diffusion. Auch bei starker Flüssigkeitsbewegung über der Kavität 11 werden die Partikel fest in der Kavität 11 gehalten. Hierbei wirkt sich ein Quellen der Partikel 2 vorteilhaft auf das klemmende Festhalten in der Kavität aus. Bei Einbringen von Partikeln 2 in gequollenem Zustand muß darauf geachtet werden, daß bei Flüssigkeitswechsel ein Schrumpfen der Partikel
15 ausreichend berücksichtigt und/oder vermieden wird, um das gegenseitig klemmende Festhalten der Partikel 2 nicht aufzuheben.

Auch ist bei einer entsprechenden Geometriefestlegung der Kavität, wie aus Fig. 5 ersichtlich, im Rahmen der Erfindung eine mehrlagige Partikeleinbringung und -halterung möglich.

- 20 Die im Rahmen der Erfindung erreichte relativ feste Halterung der Probenpartikel 2 in den Kavitäten 11 erlaubt die mechanische Bearbeitung der Trägerplatte nach dem Einsortieren der Partikel 2. Damit ist es möglich, die Trägerplatte vor oder nach einer Synthese in Abschnitte bzw. Kompartimente zu zerteilen. Dadurch können sowohl Trägerobjekte mit mehreren Kavitäten als
25 auch mit nur einer einzelnen Kavität, die nur eine Probe trägt, hergestellt werden, was durch die beispielhaft angedeuteten Schnittlinien X-X in Fig. 1 veranschaulicht werden soll.

- Eine ebenfalls im Rahmen der Erfindung mögliche Ab- oder Zufuhr von Flüssigkeiten oder Gas kann beispielsweise auch, wie in Fig. 11 dargestellt,
30 durch siebartig oder porös ausgebildete Böden 314 der die Probenpartikel 2 haltenden Kavitäten 11 erfolgen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Trägerplatten mit einer Vielzahl von Kavitäten 11 für eine geordnete Aufnahme von Probenpartikeln, wobei die Kavitäten 11, die Öffnungen 31 und die Überhänge 32 sowohl in ihrer Geometrie als auch in ihren räumlichen Abständen zueinander sehr präzise gefertigt werden müssen, werden bevorzugt Fotolithographieverfahren, galvanische Abscheideverfahren, mechanische Bearbeitungsverfahren oder Ätztechniken eingesetzt. Durch die Wahl der entsprechenden Herstellungstechnologie lassen sich unterschiedliche Kavitätengeometrien erreichen, wie es beispielhaft in den Figuren 2 bis 11 angedeutet ist.

Nachfolgend sind bevorzugte Herstellungsmethoden für die Herstellung erfindungsgemäßer Trägerplatten beschrieben, ohne daß die Erfindung darauf beschränkt ist.

Runde oder quadratische Kavitäten 11 mit senkrechten Wänden lassen sich beispielsweise in fotostrukturierbarem Glas herstellen. Mittels UV-Belichtung und Temperaturbehandlung werden im Glas Bereiche kristallisiert. Diese Kristallphase kann mittels Ätzen aus dem Glas herausgelöst werden. Die Tiefe der Kavitäten 11 wird durch die Ätzzeit definiert. Nach einer Belichtung und Temperung wird auf das Trägermaterial eine UV-belichtbare Abdeckschicht zur Bildung der partiellen Abdeckung 3 aufgetragen und runde oder quadratische Öffnungen 31 in einem gesonderten Strukturierungsschritt erzeugt. Ebenso kann eine die Öffnungen 31 bereits tragende vorstrukturierte Folie auf das Glas aufgebracht werden. Durch die Öffnungen 31 der partiellen Abdeckung 3 erfolgt dann das Ätzen der darunter befindlichen Kristallphase (vgl. Figur 2).

Ferner lassen sich z.B. runde oder quadratische Kavitäten 11 mit abgerundeten Ecken in einem massiven Bulkmaterial mit konvex geformten Wänden aus Silizium, Glas oder Metallen mittels isotroper Ätzverfahren herstellen. Für die Herstellung solcher Strukturen wird in einem ersten Schritt auch hier eine UV-belichtbare Abdeckschicht aufgetragen und runde oder quadratische Öffnungen erzeugt. Anstelle der Abdeckschicht kann auch eine weitere Metallschicht verwendet werden, die jedoch eine ausreichende Dicke aufweisen sollte, damit der geforderte Überhang 32 garantiert wird, oder es wird eine vorstrukturierte

Folie aufgebracht. Sollen die Öffnungen 31 beispielsweise einen Durchmesser von ca. 100 µm zum Durchlaß von Partikeln 2 mit einem Durchmesser von etwa 100 µm aufweisen und soll die Kavität so beschaffen sein, daß sie drei Partikel aufzunehmen gestattet, sollte die genannte Abdeckschicht eine Dicke von etwa 10 bis 20 µm nicht unter- und eine Dicke von etwa 90 µm nicht überschreiten.

Sollen die Öffnungen 31 beispielsweise einen Durchmesser von ca. 1 mm zum Durchlaß von Partikeln 2 mit einem Durchmesser von etwa 1 mm aufweisen und soll die Kavität so beschaffen sein, daß sie drei Partikel aufzunehmen gestattet, sollte die genannte Abdeckschicht eine Dicke von etwa 0,02 mm nicht unter- und eine Dicke von etwa 0,9 mm nicht überschreiten.

Bei Einsatz von Glas kann als Material für die partielle Abdeckung 3 auch <100> Silizium verwendet werden, wobei hier die Öffnungen 31 sowohl runde Geometrien (z.B. hergestellt durch isotropes Ätzen bzw. Trockenätzen) oder quadratische Geometrien mit einem Wandneigungswinkel von beispielsweise 54° (hergestellt durch anisotropes Ätzen) aufweisen können. Das darunter befindliche Glas wird dann isotrop geätzt und erhält eine runde oder quadratische Form mit abgerundeten Ecken.

Bei Verwendung von Silizium als Bulkmaterial für den Träger 1 und Glas als Material für die Abdeckung 3 wird in das Glas mittels Trockenätztechniken oder naßchemischem Ätzen runde oder quadratische Öffnungen 31 eingebracht und das darunter befindliche Silizium mittels isotropem Ätzen strukturiert. Die Tiefe der Kavitäten ist durch die Ätzzeit festlegbar.

Kavitäten mit einem Wandneigungswinkel von beispielsweise 54° lassen sich in Silizium mittels anisotropem Ätzen herstellen. Als Material für die Abdeckung 3 kann hierbei eine UV-belichtbare Abdeckschicht aufgetragen und runde oder quadratische Öffnungen 31 erzeugt werden oder es wird Glas verwendet und wie vorstehend beschrieben strukturiert. Ebenso kann eine die Öffnungen 31 bereits tragende vorstrukturierte Folie aufgebracht werden. Die Kavität wird auch hier erst in einem zweiten Schritt hergestellt (vgl. beispielsweise Fig. 4 und 5).

Runde oder quadratische Kavitäten 11 mit abgerundeten Ecken mit konvex geformten Wänden 112 lassen sich in einem Schichtmaterial, dessen Dicke genau der Tiefe der Kavitäten 11 entspricht aus Metallen mittels Ätzverfahren herstellen. Die Metallschicht 3 befindet sich dabei auf einem Träger 1.

5 Entsprechende Schichtaufbauten sind aus der Leiterplattentechnologie bekannt und bewährt, wie zum Beispiel Kupfer auf Epoxy/Glasfaserlaminat.

Für die Herstellung solcher Strukturen wird in einem ersten Schritt eine UV-belichtbare Abdeckschicht aufgetragen und runde oder quadratische Öffnungen 31 erzeugt. Anstelle der Abdeckschicht kann auch eine weitere Metallschicht
10 verwendet werden, die auch hier eine entsprechende Dicke, wie zu Fig. 3 ausgeführt, aufweisen muß, damit ein Überhang 32 garantiert ist oder es wird eine vorstrukturierte Folie aufgebracht. In einem zweiten Schritt wird dann die Metallschicht geätzt und es entstehen runde Kavitäten mit konvex geformten Wänden (vgl. Fig. 6).

15 Eine in Figur 7 dargestellte Form läßt sich mittels galvanischer Abscheidung verschiedener Metalle auf einem Träger 1 herstellen. Der Überhang 32 der Abdeckung 3 wird dann aus einer zusätzlichen Schicht gebildet, die bereits die Öffnungen 31 tragen kann oder die Öffnungen 31 werden in einem anschließendem Ätzschritt (z.B. naßchemisches Ätzen oder Trockenätzen)
20 oder mittels Laserabtrag hergestellt. Als Material können vorzugsweise Metall- oder Polymerfolien Verwendung finden.

Bei Verwendung vorstrukturierter Folien kann ebenfalls die in Figur 8 dargestellte Form realisiert werden. Hierbei werden drei Lagen Folien miteinander verbunden. Die erste Folienlage 311 trägt die kleine Öffnung 31,
25 die den Überhang 32 der Abdeckung 3 darstellt. In der darunterliegenden Lage 312 werden Löcher eingebracht, die später als Kavitäten 11 für die Probenpartikel 2 dienen und die dritte Lage als Basismaterial 313 wird unstrukturiert verwendet und definiert den Boden der Trägerplatte. Die Lochstrukturen können beispielsweise mittels Bohren oder Laserbearbeitung in
30 die Schichten eingebracht werden. Die Lagen werden nach ihrer Strukturierung miteinander mittels Verschweißen oder Verkleben verbunden.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform unter Verwendung der Laserbearbeitung sieht die Strukturierung der Lage 312 vor, nachdem diese auf das Basismaterial 313 aufgebracht wurde. Danach wird die Lage 311 aufgebracht und ebenfalls anschließend strukturiert. Bevorzugt wird hierbei für
5 die Schichten 311, 312, 313 das gleiche Material verwendet, insbesondere Polypropylen oder Polyethylen.

Mit der beschriebenen Technologie lassen sich auch zu den vorstehend beschriebenen Kavitätengeometrien inverse Geometrien ausbilden, vgl. Fig. 10.

Sollen sehr große Stückzahlen gefertigt werden, kann es sinnvoll sein, Prägetechnologien zum Abformen von Polymeren für die Herstellung der
10 Kavitäten 11 einzusetzen. Die Kavitäten 11 können dann beliebige Formen mit beliebig gestalteter Wandneigung und -krümmung aufweisen (vgl. Fig. 6, 7 und 8). Der Überhang 32 der Abdeckung 3 wird auch hier in einem zweiten Schritt aufgebracht, wieder in Form einer Folie, die vorstrukturiert sein kann oder erst
15 nach dem Auftragen strukturiert wird. Beim Fügen der Folie mit dem Grundmaterial ist eine flüssigkeitsdichte Verbindung zu garantieren.

Die Herstellung der Kavität 11 und dem Überhang 32 der Abdeckung 3 in einer einzigen Schicht ist in Fig. 9 dargestellt. Hierfür werden z.B. entweder Prägetechniken eingesetzt und die Schicht wird in Kunststoffen abgeformt oder
20 die Struktur wird durch Bohren hergestellt, wobei dann das Material frei wählbar ist. Nach Herstellung der strukturierten Schicht wird diese auf einen Träger 1 verschweißt oder verklebt.

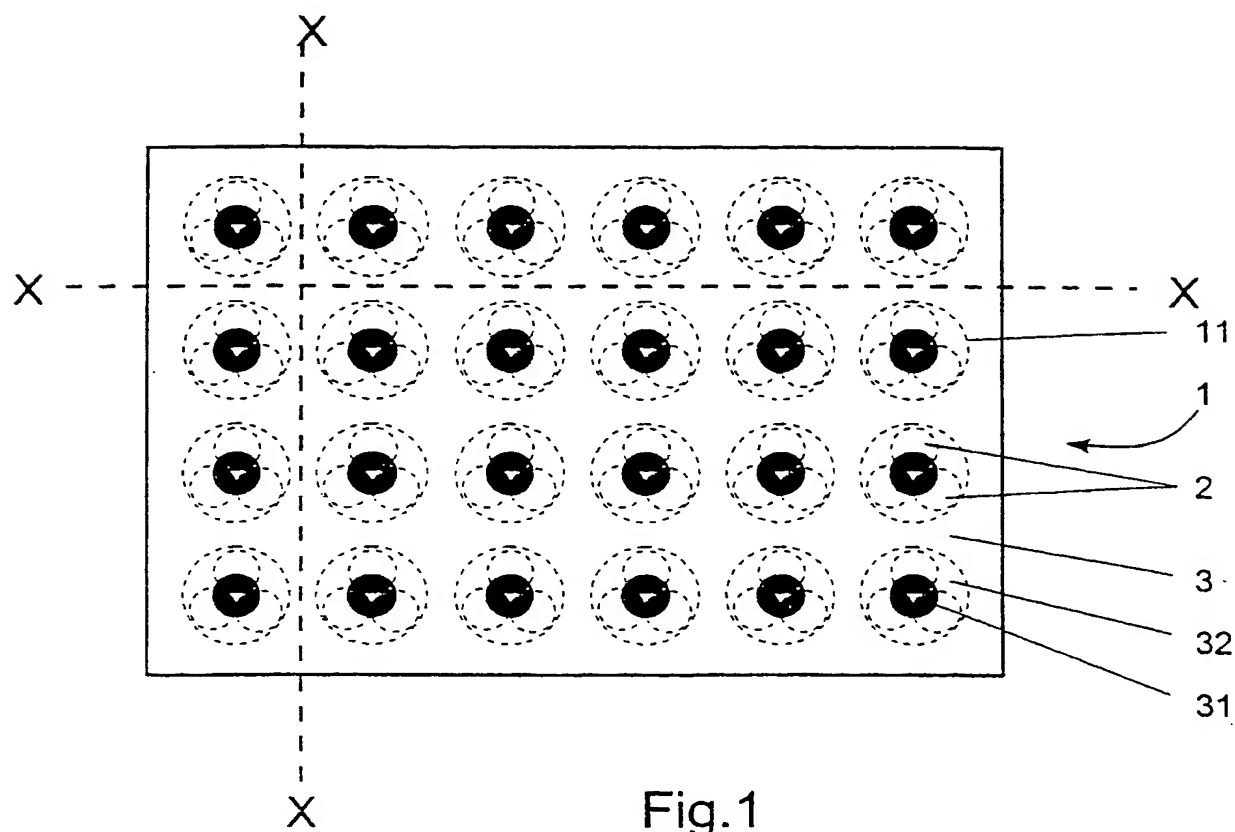
Patentansprüche

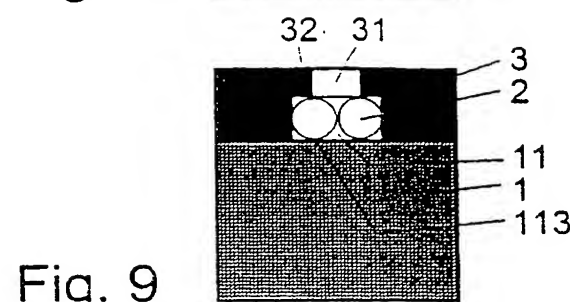
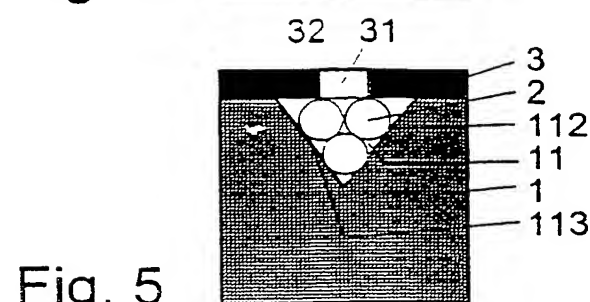
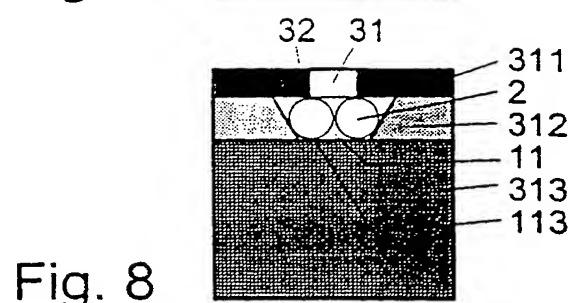
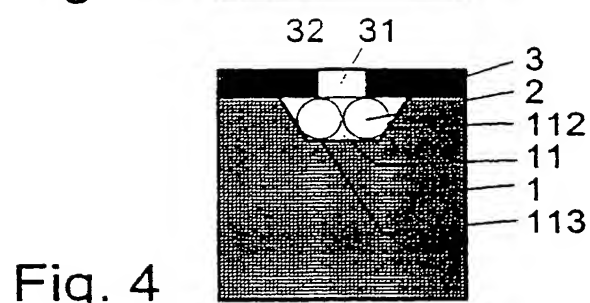
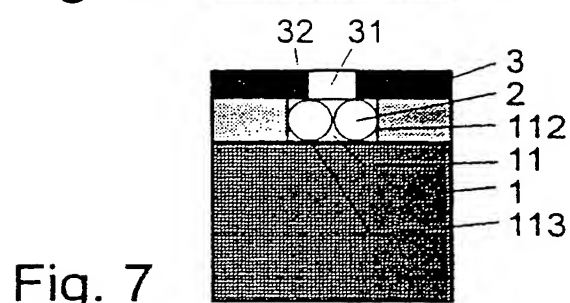
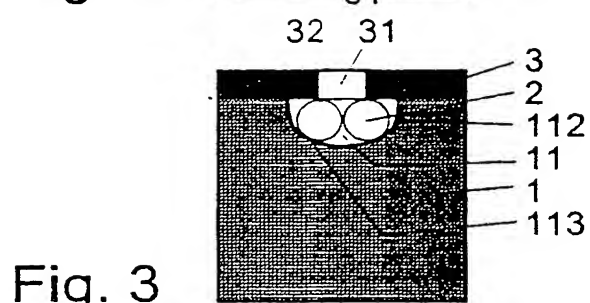
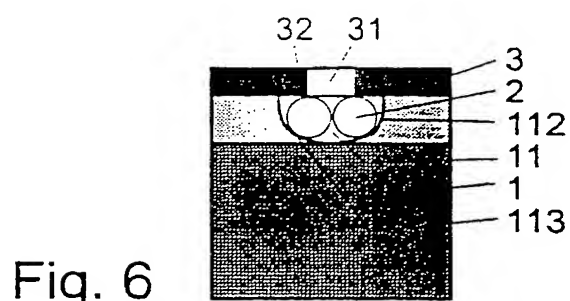
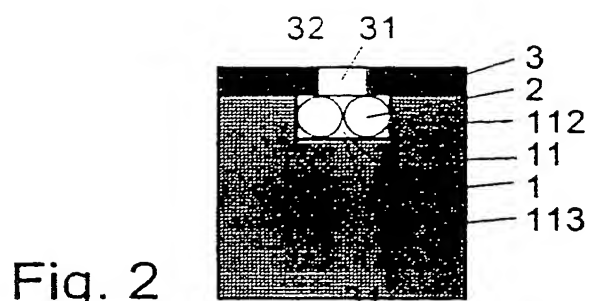
1. Trägerplatte für eine geordnete Aufnahme von Partikeln (2) mit:
 - (a) einem mit mindestens einer Kavität (11) versehenen Träger (1) zur Aufnahme der Partikel (2), wobei die Kavität (11) in ihrer Form und Größe zur gleichzeitigen Aufnahme von mindestens zwei Partikeln (2) ausgebildet sind; und
 - (b) einer am Träger vorgesehenen Abdeckung (3) zum Halten der Partikel (2) in der Kavität (11), wobei jeder Kavität (11) mindestens eine Öffnung (31) in der Abdeckung (3) derart zugeordnet ist, daß ein Partikel (2) durch die Öffnung (31) gebracht werden kann, und wobei an der Öffnung (31) mindestens ein überhängender Abschnitt (32) derart ausgebildet ist, daß die mindestens zwei Partikel (2) durch den überhängenden Abschnitt (32) in jeder Kavität (11) gehalten werden.
2. Trägerplatte nach Anspruch 1, wobei die Öffnung (31) einen Durchmesser hat, der im wesentlichen dem Durchmesser des Partikels (2) entspricht.
3. Trägerplatte nach Anspruch 1 oder 2, wobei die mindestens zwei Partikel (2) zusätzlich durch die Ausbildung des Kavitätenbodens (113), der Kavitätenwandung (112) und/oder die Positionierung der Partikel (2) zueinander in den Kavitäten (11) gehalten werden.
4. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Kavitäten (11) in einem sich regelmäßig wiederholenden Muster angeordnet sind.
5. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Abdeckung (3) einteilig ausgebildet ist.
6. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei der mindestens eine überhängende Abschnitt (32) in Form eines sich über die Kavität (11) erstreckenden Ringes ausgebildet ist.
7. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei der mindestens eine überhängende Abschnitt (32) in Form mindestens eines sich stegartig über die Kavität (11) erstreckenden Vorsprungs ausgebildet ist.

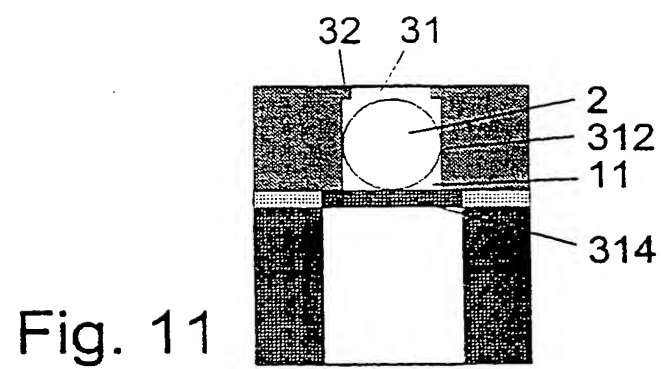
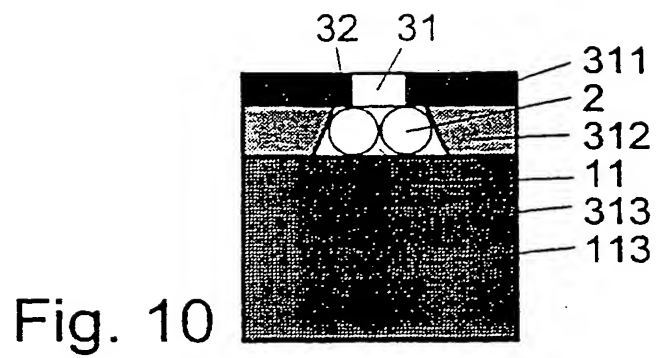
8. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei Wandungen (112) der Kavitäten (11) mit einem Wandneigungswinkel zwischen etwa 20° und 120°, bevorzugt zwischen etwa 30° und 90° zur Horizontalen ausgebildet sind.
- 5 9. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei Wandungen (112) der Kavitäten (11) zumindest abschnittsweise konkav und/oder konvex ausgebildet sind.
10. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei den Kavitäten (11) ein der Öffnung (31) zugewandter kreisförmiger oder quadratischer Querschnitt gegeben ist.
- 10 11. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 10, die Kavitäten (11) mit senkrechten Wandungen (112) versehen sind.
12. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die Öffnung (31) der Abdeckung (3) einen Durchmesser zwischen etwa 0,01 mm und 1 mm aufweist.
- 15 13. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei der Träger (1) aus einem mit einer Folienlage (312) versehenen Basismaterial (313), insbesondere einem Glasfaserlaminat, aufgebaut ist, wobei die Kavitäten (11) in der Folienlage (312) ausgebildet sind und die Folienlage mit einem Photoresist oder einer weiteren Folienlage (311) überzogen ist, der/die mit den Öffnungen (31) versehen ist und somit die Abdeckung (3) bildet.
- 20 14. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei der Träger (1) mit der Abdeckung (3) entlang von zwischen benachbarten Kavitäten (11) verlaufenden Linien (X-X) in Kompartimente mit beliebiger Größe bis hin zu einer einzelnen Kavität (11) zerteilbar ist.
- 25 15. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei sämtliche die Trägerplatte bildende Schichten (311, 312, 313) aus dem gleichen Material bestehen.
16. Trägerplatte nach Anspruch 15, wobei alle Schichten (311, 312, 313) aus
- 30 Polypropylen oder Polyethylen bestehen.

17. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei der Träger (1) und die Abdeckung (3) aus unterschiedlichen Materialien gebildet sind.
18. Trägerplatte nach Anspruch 17, wobei der Träger (1) ein- oder mehrschichtig ist und die Schicht(en) unabhängig voneinander vorzugsweise Glas, Silicium, Metall oder ein Polymer aufweisen.
19. Trägerplatte nach Anspruch 17 oder 18, wobei die Abdeckung (3) Metall- oder Polymerschichten aufweist.
20. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei die Böden (314) der die Partikel (2) haltenden Kavitäten (11) siebartig oder porös ausgebildet sind.
21. Verwendung einer Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 20 für Zwecke der kombinatorischen Chemie.
22. Verfahren zur Herstellung einer Trägerplatte für eine geordnete Aufnahme von Partikeln (2), insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 20, mit den Schritten:
- (a) Bereitstellen eines mit mindestens einer Kavität (11) versehenen Trägers (1) zur Aufnahme der Partikel (2), wobei die Kavität (11) in ihrer Form und Größe zur gleichzeitigen Aufnahme von mindestens zwei Partikeln (2) ausgebildet werden; und
- (b) Vorsehen einer Abdeckung (3) am Träger zum Halten der Partikel (2) in der Kavität (11), wobei für jede Kavität (11) mindestens eine Öffnung (31) in der Abdeckung (3) derart ausgebildet wird, daß ein Partikel (2) durch die Öffnung (31) gebracht werden kann, und wobei an der Öffnung (31) mindestens ein überhängender Abschnitt (32) derart ausgebildet wird, daß die mindestens zwei Partikel (2) durch den überhängenden Abschnitt (32) in jeder Kavität (11) gehalten werden.
23. Verfahren nach Anspruch 22, wobei die Öffnung (31) mit einem Durchmesser ausgebildet wird, der im wesentlichen dem Durchmesser des Partikels (2) entspricht.

24. Verfahren nach Anspruch 22 oder 23, wobei der Träger (1) aus einem mit einer Folienlage (312) versehenen Basismaterial (313), insbesondere einem Glasfaserlaminat, aufgebaut wird, wobei die Kavitäten (11) in der Folienlage (312) ausgebildet werden und die Folienlage mit einem Photoresist oder einer weiteren Folienlage (311) überzogen wird, der/die mit den Öffnungen (31) versehen wird und somit die Abdeckung (3) bildet.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 24, wobei der Träger (1) und/oder die Abdeckung (3) mittels Fotolithographie, galvanischer Abscheidung, mechanischer Bearbeitung, Laserbearbeitung und/oder Ätztechniken bereitgestellt wird.
26. Verfahren zum geordneten Einbringen von Partikeln (2) in eine Trägerplatte mit mindestens einer Kavität (11) zur gleichzeitigen Aufnahme von mindestens zwei Partikeln (2), insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 20, mit den Schritten:
- (a) Aufbringen einer Vielzahl der Partikel (2) auf die Trägerplatte;
 - (b) Einstreichen der auf der Trägerplatte befindlichen Partikel (2) in jeweilige Kavitäten (11), wobei die Partikel (2) aufgrund der Größe und Form von in einer Abdeckung (3) der Trägerplatte vorgesehenen Öffnungen (31) einzeln in die Kavitäten eingebracht werden; und
 - (c) Einstreichen der Probenpartikel (2) bis in jeder Kavität (11) der Trägerplatte eine vorbestimmte Kavitätenkapazität von mindestens zwei Probenpartikeln (2) erreicht ist.
27. Verfahren nach Anspruch 26 zum Einbringen der Partikel (2) in eine Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 17.
28. Verfahren nach Anspruch 26 oder 27, wobei die Probenpartikel (2) aus einem elastischen und/oder quellbaren Material gebildet sind.







INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/10121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01L3/00 B01J19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L B01J G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DE 200 09 620 U (GRAFFINITY PHARMACEUTICAL DESI) 31 August 2000 (2000-08-31) the whole document ---	1-28
P, A	DE 199 20 156 A (GRAFFINITY PHARMACEUTICAL DESI) 20 January 2000 (2000-01-20) cited in the application the whole document ---	1-28
A	WO 99 24834 A (WINOGRAD NICHOLAS ;BRAUN ROBERT (US); HESSIER ROBERT J (US); PENN) 20 May 1999 (1999-05-20) abstract; figures 1-9 page 3, line 1 -page 3, line 15 page 4, line 20 -page 7, line 20 --- -/-	1-28

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2001

Date of mailing of the international search report

14/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Runser, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/10121

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 99 56866 A (CENTRAL RESEARCH LAB LTD ;CORLESS ANTHONY ROBERT (GB)) 11 November 1999 (1999-11-11) abstract; figure 1 page 1, line 11 -page 1, line 21 ---	1-28
A	WO 95 01559 A (EIGEN MANFRED ;HENCO KARSTEN (DE); THUERK MARCEL (DE); DOERING MIC) 12 January 1995 (1995-01-12) abstract; figures 18-21 page 4, line 24 -page 4, line 32 page 26, line 19 -page 27, line 12 ---	1-21
A	DE 38 18 614 A (MESSERSCHMITT BOELKOW BLOHM) 7 December 1989 (1989-12-07) abstract; figures 1-5 column 1, line 43 -column 2, line 68 -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/10121

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 20009620 U	31-08-2000	NONE	
DE 19920156 A	20-01-2000	AU 4139299 A	23-11-1999
		AU 4139399 A	23-11-1999
		DE 29907804 U	07-10-1999
		WO 9956877 A	11-11-1999
		WO 9956878 A	11-11-1999
		EP 1073522 A	07-02-2001
WO 9924834 A	20-05-1999	EP 0974054 A	26-01-2000
WO 9956866 A	11-11-1999	AU 3834099 A	23-11-1999
WO 9501559 A	12-01-1995	DE 59405534 D	30-04-1998
		EP 0706646 A	17-04-1996
DE 3818614 A	07-12-1989	AT 103508 T	15-04-1994
		DE 58907327 D	05-05-1994
		EP 0347579 A	27-12-1989
		US 5252294 A	12-10-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10121

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B01L3/00 B01J19/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 B01L B01J G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	DE 200 09 620 U (GRAFFINITY PHARMACEUTICAL DESI) 31. August 2000 (2000-08-31) das ganze Dokument	1-28
P, A	DE 199 20 156 A (GRAFFINITY PHARMACEUTICAL DESI) 20. Januar 2000 (2000-01-20) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-28
A	WO 99 24834 A (WINOGRAD NICHOLAS ; BRAUN ROBERT (US); HESSIER ROBERT J (US); PENN) 20. Mai 1999 (1999-05-20) Zusammenfassung; Abbildungen 1-9 Seite 3, Zeile 1 -Seite 3, Zeile 15 Seite 4, Zeile 20 -Seite 7, Zeile 20 --- -/--	1-28

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Februar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/02/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Runser, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10121

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	WO 99 56866 A (CENTRAL RESEARCH LAB LTD ;CORLESS ANTHONY ROBERT (GB)) 11. November 1999 (1999-11-11) Zusammenfassung; Abbildung 1 Seite 1, Zeile 11 -Seite 1, Zeile 21 ---	1-28
A	WO 95 01559 A (EIGEN MANFRED ;HENCO KARSTEN (DE); THUERK MARCEL (DE); DOERING MIC) 12. Januar 1995 (1995-01-12) Zusammenfassung; Abbildungen 18-21 Seite 4, Zeile 24 -Seite 4, Zeile 32 Seite 26, Zeile 19 -Seite 27, Zeile 12 ---	1-21
A	DE 38 18 614 A (MESSERSCHMITT BOELKOW BLOHM) 7. Dezember 1989 (1989-12-07) Zusammenfassung; Abbildungen 1-5 Spalte 1, Zeile 43 -Spalte 2, Zeile 68 -----	1-21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10121

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 20009620 U	31-08-2000	KEINE	
DE 19920156 A	20-01-2000	AU 4139299 A	23-11-1999
		AU 4139399 A	23-11-1999
		DE 29907804 U	07-10-1999
		WO 9956877 A	11-11-1999
		WO 9956878 A	11-11-1999
		EP 1073522 A	07-02-2001
WO 9924834 A	20-05-1999	EP 0974054 A	26-01-2000
WO 9956866 A	11-11-1999	AU 3834099 A	23-11-1999
WO 9501559 A	12-01-1995	DE 59405534 D	30-04-1998
		EP 0706646 A	17-04-1996
DE 3818614 A	07-12-1989	AT 103508 T	15-04-1994
		DE 58907327 D	05-05-1994
		EP 0347579 A	27-12-1989
		US 5252294 A	12-10-1993

THIS PAGE BLANK (USPTO)